

# Radioproteomics による乳がんのホルモン受容体の陽性と陰性の判別

原田 芙優<sup>†,††</sup>・福田 徹<sup>††</sup>・内山 良一<sup>†††,\*</sup>

<sup>†</sup>熊本大学大学院保健学教育部 〒 862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

<sup>††</sup>長崎大学病院放射線部 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

<sup>†††</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 〒 862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

\*責任著者：内山 良一

(受理日：2022 年 11 月 9 日，採択日：2023 年 1 月 7 日)

## Discrimination of Positive and Negative Hormone Receptor in Breast Cancer by using Radioproteomics

Fuyu HARADA<sup>†,††</sup>, Toru FUKUDA<sup>††</sup>, and Yoshikazu UCHIYAMA<sup>†††,\*</sup>

<sup>†</sup>Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

<sup>††</sup>Department of Radiology, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Nagasaki, 852-8501, Japan

<sup>†††</sup>Department of Medical Image Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

\*Corresponding author: Yoshikazu UCHIYAMA

(Received on November 9, 2022. In final form on January 7, 2023.)

**Abstract:** Although research on estimating cancer genotype using radiomic features has progressed, radioproteomics research on estimating proteins has not progressed. The purpose of this study is to construct a method to discriminate positive and negative hormone receptors using radiomic features. We selected contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted fat suppression images of 49 patients (37 hormone receptor positive, 12 negative) from the public database TCGA-BRCA. T<sub>2</sub>-weighted fat suppression images of 122 patients (72 hormone receptor positive, 50 negative) were also selected from the different public database I-SPY1. The slice with the largest tumor diameter was selected and the tumor region was manually marked, and 275 radiomics features were extracted from the tumor region. Logistic regression with radiomic features selected by Lasso was employed for discriminating between positive and negative hormone receptors. As the result of ROC analysis, AUC was 0.77 when contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted fat suppression images were used, and AUC was 0.62 when T<sub>2</sub>-weighted fat suppression images were used. Therefore, the results suggest that contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted fat suppression images are more useful in discriminating positive and negative hormone receptors. In conclusion, non-invasive, low-cost imaging test can be used in radioproteomics studies to select patients for whom hormonal therapy is effective.

**Key words:** Radioproteomics, Breast cancer, Hormone receptor, Radiomic feature

### 1. 緒 言

ポストゲノム研究の進展により，がんの分子・遺伝的メカニズムが明らかになってきた[1, 2]. これらの知識を利用した分子標的薬も多く開発され，がんの遺伝型で層別化した分子診断と治療法がセットになった個別化医療が進んでいる[1, 2]. 放射線医学分野において，もし，画像所見から病変の遺伝型を推定することができれば，非侵襲な画像検査で適切な分子標的薬を選択することが可能になる. そのため，画像検査を分子診断と至適治療法の提案に応用する Radiomics 研究が進められている[3]. 特に，病変の表現型から遺伝型を推定する研究は Radiogenomics と呼ばれ，病変の表現型からタンパク質を推定する研究は Radioproteomics と呼ばれる. 「Radiomics」「Radiogenomics」「Radioproteomics」のキーワードをそれぞれ用いて，2016 年から 2021 年までの論文を PubMed で検索した際の論文数の推移を調査した. Radiomics や Radiogenomics 研究は進んでいるものの，Radioproteomics 研究は 5 件しかないことが分かった(Table 1). これらの Radioproteomics 研究[4-8]のう

**Table 1** Number of papers searched in PubMed by using the keywords “Radiomics”, “Radiogenomics”, and “Radioproteomics”, respectively.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Radiomics	94	254	524	911	1520	2265
Radiogenomics	56	61	95	100	130	151
Radioproteomics	0	1	1	0	0	3

ち，乳がんに関連するものとして，Kayadibi らは，造影 T<sub>1</sub> 強調画像と拡散強調画像の ADC マップから Radiomics 特徴量を計測し，それらを入力とした一般化線形モデリングを用いて，細胞増殖の指標となるタンパク質である Ki67 が高発現と低発現の 2 群を分類する手法を提案している[4].

タンパク質は，機能タンパク質と構造タンパク質に大別され，機能タンパク質は，その働きの違いから，ホルモン，受容体タンパク質，防御タンパク質などに分類される. 妊娠の準備や女性らしい体作りに関わるエストロゲンと妊娠の維持に関わるプロゲステロンは，女性ホルモンである. 乳

がんには、これらの女性ホルモンを栄養として増殖するタイプがある。具体的には、乳がん細胞に、エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体のどちらかが現れていれば、ホルモン受容体陽性乳がんと診断される。ホルモン受容体とは、ホルモンを受け取るタンパク質であり、その数が多ければ多いほどホルモンを多く取り込めるため、がん細胞の増殖が活性化される[9]。そのため、ホルモン受容体陽性乳がんに対しては、エストロゲンなどの女性ホルモンをブロックすることによって栄養を与えないホルモン療法が有効である[1, 2, 9]。

このように近年では、乳がんの生物学的な特性を調べてがんを層別化し、その性質に合わせた治療法が選択される[9]。しかし、臨床では病理組織標本を用いてがん細胞のタンパク質を測定する方法でホルモン受容体の陽性と陰性を測定しているため、生検が必要であって患者の負担や解析コストがかかる。そこで本研究では、非侵襲で低コストな画像検査で得た病変の Radiomics 特徴量を用いて、タンパク質の情報であるホルモン受容体の陽性と陰性が判別できるかについて検討する。

## 2. 方法

### 2.1 実験試料

本研究では、The Cancer Imaging Archive[10]における2つのデータベース① The Cancer Genome Atlas Breast Invasive Carcinoma (TCGA-BRCA)と② Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response with Imaging and Molecular Analysis 1 (I-SPY1 TRIAL)から、MR画像とホルモン受容体の陽性と陰性の情報を取得して実験に用いた。これらのデータベースには乳がん患者のMR画像が含まれているが、すべての症例で造影及び非造影の画像が揃っているわけではない。そこで、最も症例数の多いMR画像を選択した。TCGA-BRCAからは造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像を49症例(ホルモン受容体陽性37例、陰性12例)選択し、I-SPY1からは非造影T<sub>2</sub>強調脂肪抑制画像を122症例(ホルモン受容体陽性72例、陰性50例)選択して実験を行った。なお、本研究の実施にあたり、熊本大学の倫理審査委員会の承認を得ている(倫理第1534号)。

### 2.2 Radiomics 特徴量の計測と選択

すべてのMR画像に対して線形補間を用いて512×512に変換し、画素値の最小値が0、最大値が1023になるように濃度階調変換を行った。この際、画素値が高い値を持つノイズの影響を軽減するために、濃度ヒストグラムを作成して上位0.05%の画素値を求め、その画素値以上の画素の値は1023にする前処理を加えた。なお、ノイズが画像全体の0.05%存在すると仮定し、その値は実験的に決定した。複数枚あるスライス画像から腫瘍の面積が最も大きいスライス画像を選択し、フリーソフトウェアのMaZda (Version 4.6) [11, 12]を用いて腫瘍領域のマーキングを行った。腫瘍領域のマーキングは、著者の1人が手動で行い、その結果を共著者が確認し、必要があれば修正を行った。腫瘍領域のマーキング結果の例を Fig.1 に示す。

つぎに、マーキングした腫瘍領域から275項目のRadiomics特徴量を計測した。275項目の内訳は、ヒストグラム特徴量9項目、濃度勾配の特徴量5項目、ランレンジスに基づくテクスチャ特徴量20項目、濃度共起行列に基づくテクスチャ特徴量220項目、自己回帰モデルに基づく特徴量5項目、ウェーブレットに基づく特徴量16項目である。Radiomics特徴量を取得する際のパラメータは、MaZdaの

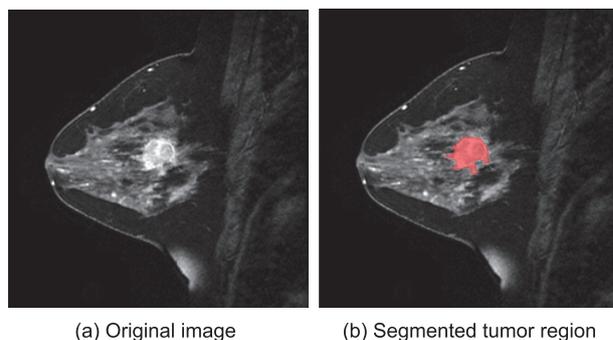


Fig.1 An example of manual segmentation of tumor region.

デフォルト値を採用した。例えば、テクスチャ特徴量を計算する際の濃度共起行列のパラメータは、濃度階調が16、画素間の距離は1~5、方向は0度、45度、90度、135度である。濃度階調が16であることから、画素値の大きな変化に着目したテクスチャ特徴量が計算されている。また、本研究では撮像条件や腫瘍領域のマーキング結果の違いによる悪影響をできるだけ小さくするため、大きさや形状に関するRadiomics特徴量を含めないことにした。

つぎに、ホルモン受容体の陽性と陰性の判別に有用なRadiomics特徴量の選択を行うために、Lasso (least absolute shrinkage and selection operator)を用いた[13]。Lassoの問題をラグランジュ形式で記載すると式(1)ようになる。本研究では、ホルモン受容体の陽性と陰性の判別に、次節で述べるロジスティック回帰を使用したため、式(1)の最初の項はロジスティック回帰の対数尤度の式と一致している。

$$\hat{\beta}^{lasso} = \max_{\beta_0, \beta} \left\{ \sum_{i=1}^N [y_i(\beta_0 + \beta^T x_i) - \log(1 + e^{\beta_0 + \beta^T x_i})] + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right\} \quad (1)$$

ここで、 $y_i$  は  $i$  番目の症例のホルモン受容体が陽性と陰性かの情報、 $x_i$  は Radiomics 特徴量の値、 $\beta_0$  は定数項、 $\beta_j$  は重み係数、 $\lambda \geq 0$  は縮小度合いを制御するパラメータ、 $p$  は Radiomics 特徴量の総数を表す。係数の学習と評価には、Leave-one-out cross-validation (LOOCV)法[14]を用いて行った。このようにして求めた $\lambda$ の最小値を式(1)に代入したとき、重み係数 $\beta_j$ がゼロにならないRadiomics特徴量を選択した。

### 2.3 ホルモン受容体の陽性と陰性の判別

ホルモン受容体の陽性と陰性の判別にロジスティック回帰を採用した。ホルモン受容体が陽性である確率 $p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta})$ は、次式で与えられる[13]。

$$p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{1 + \exp\{-\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_M x_M\}} \quad (2)$$

このとき、関数 $\phi(z) = 1/(1 + \exp(-z))$ は、ロジスティック関数と呼ばれ、0.0から1.0の値を出力する。ロジスティック関数に入力する変数 $z$ の部分はRadiomics特徴量とその重み係数の線形結合である。つまり、線形判別関数と同じ式であり、 $i$ 番目の症例がRadiomics特徴量空間において識別境界(超平面)の上下のどちらに存在するのか、どのくらい離れているのかを表したもので、線形判別分析では判別得点と呼ばれる。よって、ロジスティック回帰による判別は、線形判別分析における判別得点をロジスティック関数に代入することで、確率に変換したものと理解することができる。

本研究ではロジスティック回帰の学習と評価にもLOOCVを採用した。前節で述べたRadiomics特徴量の選択の際にも同じLOOCVを採用し、交差検証法の損失関数としてロ

ジスティック回帰モデルの出力値のROC(Receiver Operating Characteristic)曲線以下の面積 AUC(Area Under the Curve)を採用した。LOOCVでは1つ抜いたサンプルはテストのみに用いられ学習には使用されないことから、特徴量選択および識別器で同じLOOCVを採用すればData Leakageを発生させることなく、AUCが最大となるロジスティック回帰モデルが生成されることになる。このようにLOOCVは、各処理において学習サンプルとテストサンプルの独立性が保たれ、すべてのサンプルが学習サンプルまたはテストサンプルとして用いられるため、サンプルの利用効率が高く、比較的小規模のデータベースの評価に優れている。また、LOOCV法は分割法と比較して真の誤識別率からの偏りが小さい誤識別率が推定されるという長所も持っている[15, 16]。

### 2.4 判別性能の評価

LOOCV法による識別器の評価において、テスト症例のロジスティック回帰モデルの出力値を用いてROC解析を行った。ROC解析には、シカゴ大学で開発されたLABROCアルゴリズムを用いた[17]。本研究では、ホルモン受容体の陽性と陰性の判別に、2種類のデータベースTCGA-BRCAとI-SPY1を用いて、造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像と非造影T<sub>2</sub>強調脂肪抑制画像のどちらが有用であるかを評価した。これらのデータは、同一患者のものではなく症例数も異なっているため、ROC解析のAUC値のみでは優劣を判断することが難しい。そこで、ロジスティック回帰モデルの出力値を用いてブートストラップサンプリングを行い、AUC値の95%信頼区間を求めて比較を行った[18]。

## 3. 実験結果

Table 2 と Table 3 に、Lassoによって選択されたRadiomics

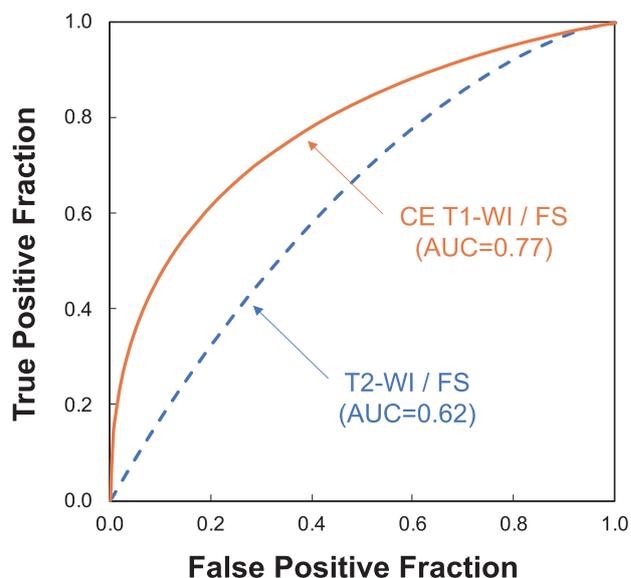
**Table 2** Seven radiomic features obtained from contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted image.

Image	#	Feature	Category	Description
Contrast-enhanced T <sub>1</sub> -weighted image Fat-suppressed (TCGA-BRCA)	#1	Perc.99%	Histogram	99% percentile
	#2	S(5,-5) Correlat	Texture Cooccurrence matrix	Correlation S(5,-5) is the between-pixel distance
	#3	Horzl_RLNonUni	Texture Run length	Run length nonuniformity
	#4	Horzl_GLevNonU	Texture Run length	Grey level nonuniformity
	#5	Vertl_LngREmph	Texture Run length	Long run emphasis
	#6	GrKurtosis	Gradient	Absolute gradient kurtosis
	#7	Teta2	Autoregressive model	Parametr $\theta_2$

**Table 3** Five radiomic features obtained from T<sub>2</sub>-weighted image.

Image	#	Feature	Category	Description
T <sub>2</sub> -weighted image Fat-suppressed (I-SPY1)	#1	S(5,0)Correlat	Texture Cooccurrence matrix	Correlation S(5,0) is the between-pixel distance
	#2	S(5,5)SumVarnc	Texture Cooccurrence matrix	Sum variance S(5,5) is the between-pixel distance
	#3	S(5,-5)SumVarnc	Texture Cooccurrence matrix	Sum variance S(5,-5) is the between-pixel distance
	#4	Vertl_GLevNonU	Texture Run length	Grey level nonuniformity
	#5	45dgr_RLNonUni	Texture Run length	Run length nonuniformity

特徴量を示す。造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像では7個の特徴量が選択され、T<sub>2</sub>強調脂肪抑制画像では5個の特徴量が選択された。なお、これらのRadiomics特徴量の詳細は文献[11]を参照されたい。選択された特徴量の個数は異なるが、交差検法法の損失関数にAUCを用いているため、最も識別性能の高い特徴量が選択されている。Fig.2に、ホルモン受容体の陽性と陰性を判別するROC解析の結果を示す。造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像を用いた場合はAUCが0.77であり、T<sub>2</sub>強調脂肪抑制画像を用いた場合はAUCが0.62であった。したがって、ホルモン受容体の陽性と陰性の判別には、造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像の方が有用である可能性



**Fig.2** ROC curves for distinguishing between positive and negative hormone receptors when we used two different databases.

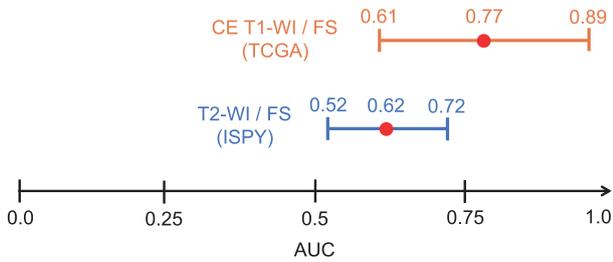


Fig.3 95% confidence intervals for two AUC values.

が高い。Fig.3に、ROC解析を用いてAUC値を推定した際の95%信頼区間を示す。造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像は49症例であり、T<sub>2</sub>強調脂肪抑制画像は122症例であることから、信頼区間の幅は症例数の多い後者の方が狭くなっている。2つの信頼区間は重なりがあるため、統計的に有意であるとは言えないものの、造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像の方が高いAUCの値を示す傾向があることが分かった。Fig.4に、造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像を用いた際に選択された7個のRadiomics特徴量のバイオリンチャートを示す。Vertl\_LngREmphやGrKurtosisにおいて、ホルモン受容体の陽性と陰性の分布が分離する傾向が見られた。また、Fig.5に造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像を用いた場合の混同行列を示す。感度73.0%、特異度66.7%、適合率68.7%、F値70.8%であった。

#### 4. 考察

Fig.4から、ホルモン受容体陽性乳がんは、ランレングスの特徴量であるLong run emphasisが小さく、濃度勾配の特徴量であるAbsolute gradient kurtosisが大きい傾向があることが分かった。画像内で、ある方向に連続する同画素をランと呼び、その長さをランレングスと呼ぶ。長いランの発生頻度が少ないほどLong run emphasisは小さな値となる。また、Absolute gradient kurtosisは、濃度勾配の大きさがランダムではなく一定の傾向がある場合に大きな値を持つ。ホルモン受容体陽性乳がんでは、ホルモン受容体の数が多いため、ホルモンを多く取り込み、がん細胞の増殖が活性化され、がんの表現型が急激に変化すると考えられる。したがって、Long run emphasisは小さな値となり、Absolute gradient kurtosisが大きな値になったと考察される。また、

Fig.5から、ロジスティック回帰モデルでは、これらの関係性を利用して腫瘍内の画素値が大きく変化したものをホルモン受容体陽性乳がんと判別する傾向があることも分かる。しかし、Fig.4に見られるように、陽性と陰性の重なりが大きく、画素値が急激に変化するものが必ずしもホルモン受容体陽性乳がんとは限らず、Fig.5の左下に見られるように腫瘍内の濃度変化が大きい症例が誤判別に繋がったと考えられる。

乳がんのホルモン療法は手術後に再発を予防するために行われることが多い。しかし、乳房温存を希望する患者に対して病変を小さくすることを目的に術前に行われる場合もある[9]。術後であれば乳がん細胞を採取して生物学的な特性を調べることが可能であることから、非侵襲な画像検査でホルモン受容体陽性乳がんを同定するRadioproteomicsの対象になるのは術前ホルモン療法になる。術前ホルモン療法において、ホルモン受容体が陽性である場合、がん細胞の増殖に関わるタンパク質であるHER2が陽性か陰性かによって、ホルモン療法に化学療法や分子標的薬を追加するか否かを判断することになるため[9]、HER2タンパクの陽性と陰性を判別するRadioproteomics研究を進めることができれば、治療効果がある患者と効果が現れない患者をより詳細に層別化して予測することが可能である。

Radioproteomicsによく似た研究として、乳がんの表現型を用いて良悪性を鑑別するコンピュータ支援診断(Computer-Aided Diagnosis, CAD)に関する研究がある[19,20]。良悪性鑑別のCADでは、悪性を良性と誤った場合に、患者は治療機会を無くす危険性があるため、高い精度が要求され実用化までに多くの時間が必要であった。しかし、Radioproteomicsは、乳がんと確定している患者に対して至適治療法を提案するものであり、患者は治療機会を無くすことはなく、この観点からは実用化までのハードルが低いと考えられる[21]。病変検出のCADとの比較では、病変検出のCADが検出した候補に病変が存在するか否かは医師が判断するのは容易であって、CADの出力の正しさと間違いを理解できるのに対して、Radioproteomicsでは、コンピュータが何故ホルモン受容体陽性乳がんであると判断をしたのかの根拠を理解することが困難という違いがある。Fig.6は、多次元尺度構成法を用いて造影T<sub>1</sub>強調脂肪抑制画像から取得した7個のRadiomics特徴量を2次元空間に投影したものである。Radioproteomicsの実用化に

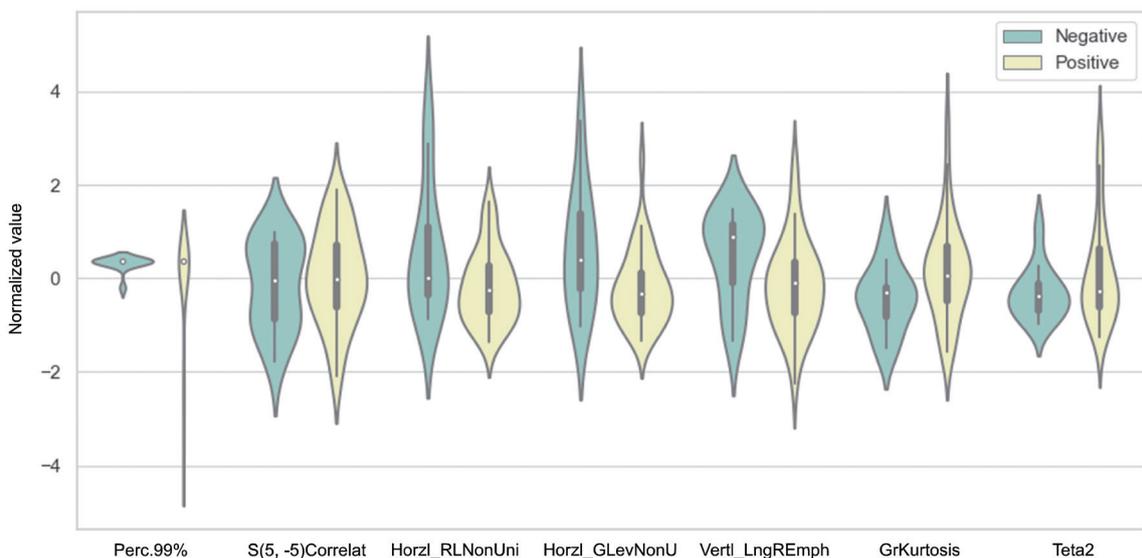
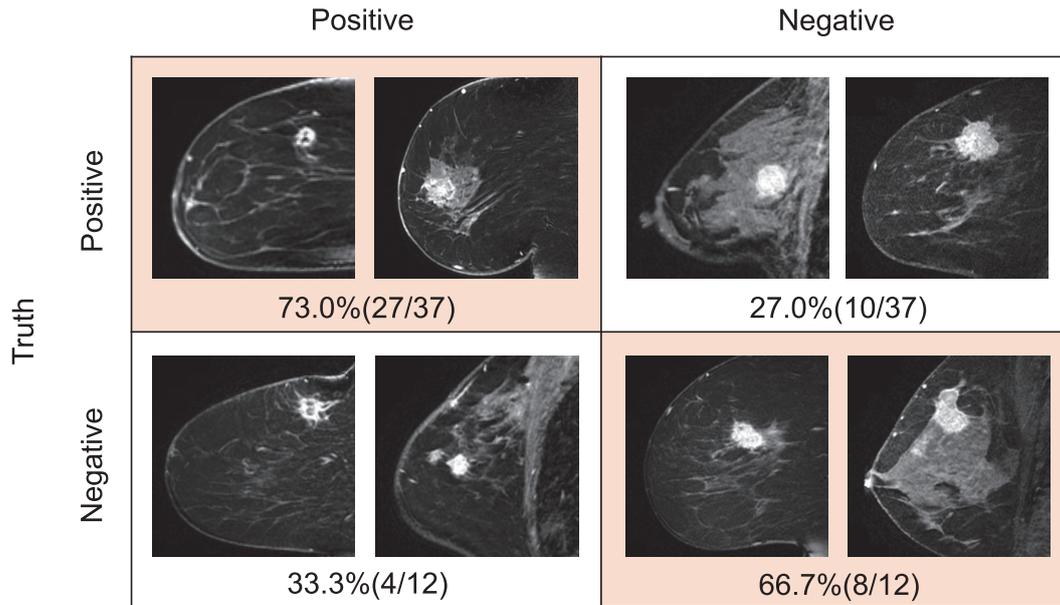
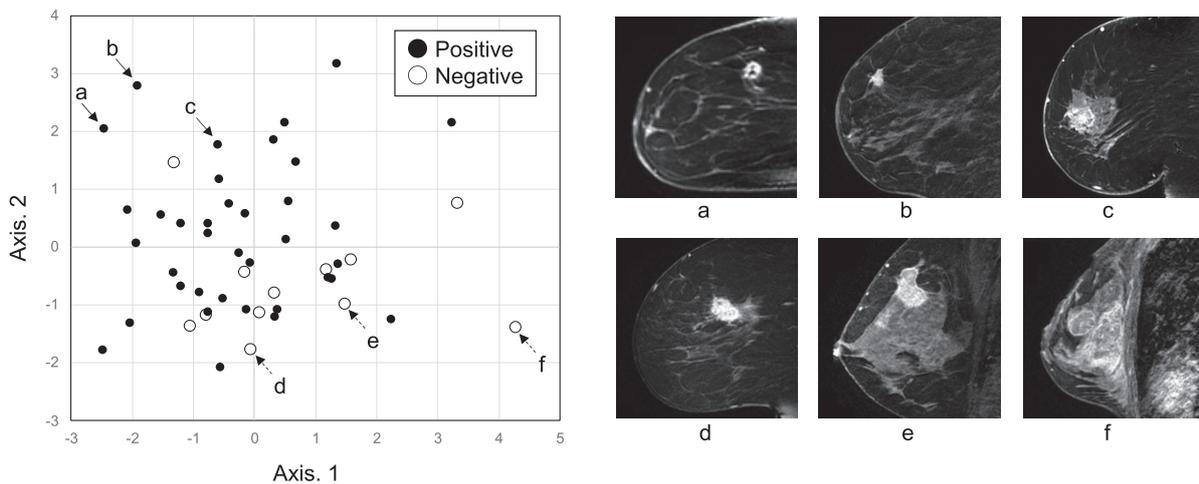


Fig.4 Violin plot of selected 7 radiomic features obtained from contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images.

## Computer output



**Fig.5** Confusion matrix and experimental result images when we used contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images in TCGA-BRCA database.



**Fig.6** Output of multidimensional scaling with 7 radiomic features obtained from contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images.

は、例えばこのような散布図と類似症例をユーザに示すことによって、コンピュータの判断根拠を可視化する説明可能な AI (eXplainable AI: XAI) 技術が必須になると考えられる [21, 22].

本研究のリミテーションは症例数が少ないことである。推測統計を利用して AUC 値の 95% 信頼区間を求めたが、信頼区間の幅が大きく、造影 T<sub>1</sub> 強調脂肪抑制画像が統計的有意差を持って優れていると強く主張できていないため、今後の検討課題であると考えられる。また、本研究では腫瘍領域のマスキングを手動で行った。しかし、マスキングの違いによって Radiomics 特徴量の値が変化する可能性があるため、この点に関しても今後検討が必要であると考えられる。

## 5. 結語

造影 T<sub>1</sub> 強調脂肪抑制画像から乳がんの Radiomics 特徴量を抽出し、それらを入力としたロジスティック回帰によって、ホルモン受容体の陽性と陰性を AUC が 0.77 の精度で判別することが可能であった。実用化のためには判別性能

の向上が必要であるが、安価で患者負担の少ない画像検査で至適治療法を提案する Radioproteomics と呼ぶ新しい研究の展開が期待できる。

## 謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費基盤研究 C (課題番号 21K12707) にて行われた。

## 参考文献

- [1] 渋谷正史, 湯浅保仁, 編集: がん生物学 イラストレイトッド, 羊土社, 第 2 版, 2021.
- [2] Weinberg RA: がんの生物学, 南江堂, 2017.
- [3] 有村秀孝, 角谷倫之, 共編: レディオミクス入門, オーム社, 2021.
- [4] Kayadibi K, Kocak B, Ucar N, et al.: Radioproteomics in breast cancer: prediction of Ki-67 expression with MRI-based radiomic models, Academic Radiology, Mar 17, online ahead of print, 2021.

- [5] Li F, Bing Z, Chen W, et al.: Prognosis biomarker and potential therapeutic target CRIP2 associated with radiosensitivity in NSCLC cells, *Biochem Biophys Res Commun.* 584:73-79, 2021.
- [6] McCague C, Beer L : Radioproteomics in patients with ovarian cancer, *The British Journal of Radiology*, June 11, online ahead of print, 2021.
- [7] Cheema AK, Byrum SD, Sharma NK, et al.: Proteomic changes in mouse spleen after radiation-induced injury and its modulation by gamma-tocotrienol, *Radiation Research*, 190(5), 449-463, 2018.
- [8] Lehrer M, Bhadra A, Ravikumar V, et al.: Multiple-response regression analysis links magnetic resonance imaging features to de-regulated protein expression and pathway activity in lower grade glioma, *Oncoscience*, 4(5-6), 57-66, 2017.
- [9] 国立がん研究センター中央病院乳腺外科・乳腺腫瘍内科：最先端治療乳がん，法研，2017.
- [10] The Cancer Imaging Archive (TCIA), <https://www.cancerimagingarchive.net/>
- [11] MaZda, <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>
- [12] Szczypinski PM, Strzelecki M, Materka A, et al. : MaZda – a software package for image texture analysis, *Comput Methods Programs Biomed.*, 94(1), 66-76, 2009.
- [13] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J: The elements of statistical learning, *Data Mining, Inference and prediction*, second edition, Springer, New York, 2009.
- [14] Duda RO, Hart PE, Stork DG: *Pattern Classification*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [15] 浜本義彦：統計的パターン認識入門，森北出版株式会社，2009.
- [16] Fukunaga K : *Introduction to statistical pattern recognition*, Second edition, Academic Press, 1990.
- [17] Metz CE : Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies, *Invest Radiol.*, 24(3), 234-245, 1989.
- [18] 白石順二 編著：医用画像の視覚評価法，7章視覚評価における統計と検定，オーム社，2020.
- [19] Doi K: Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential, *Comput Med Imaging Graph*, 31(4-5): 198-211, 2007.
- [20] Giger ML: Computerized analysis of images in the detection and diagnosis of breast cancer, *Semin Ultrasound CT MR*, 25(5): 411-8, 2004.
- [21] 内山良一：乳腺・脳 MR 画像を用いた個別化医療ナビゲーションシステム，*日本放射線技術学会雑誌*，78(4), 395-399, 2022.
- [22] 平野菜奈恵，内山良一：Radiomics における意思決定支援のためのデータ可視化技術，*医用画像情報学会雑誌*，39(1), 1-6, 2022.